

Indicated below are the results of the absorption test on humans, as well as of the elution test of the tablet which was formulated based on the Terfenadine content formula of this invention.

The Process of Pharmaceutical Preparation: Based on the following formula:

Terfenadine	420g
Lactose	560g
Amylum maydis	420g
Hydroxypropylcellulose with lower substitution degree	210g
Precipitated calcium carbonate	420g
Hydroxypropylcellulose	56g
Magnesium stearate	21g
<hr/>	
Total	2100g

After mixing Terfenadine, Lactose, Amylum maydis, Hydroxypropylcellulose with low degree of substitution, precipitated calcium carbonate, and hydroxypropylcellulose in the high speed mixer, an optimum quantity of purified water was added into the mixture and kneaded. This kneaded mixture was milled with a power mill and dried (in a ~~through-gas~~ dryer at a temperature of 45 degrees centigrade for 16 hours), then sieved (30 mesh) and regulated for particle size. Magnesium stearate was sieved with 60 mesh and added to the formerly obtained material and mixed for 5 minutes in a ~~V-type~~ mixer. Subsequently, the mixture obtained was formed into tablets using a pestle with a diameter of 9.0mm. Thus, tablets weighing 300mg per piece (containing 60mg Terfenadine) were obtained.

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-315971

(43) 公開日 平成9年(1997)12月9日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/445	ABF	A 61 K 31/445	ABF	
	ACD		ACD	
9/20		9/20		B
47/26		47/26		B
47/36		47/36		B

審査請求 未請求 請求項の数3 FD (全4頁)

(21) 出願番号	特願平8-154775	(71) 出願人	000207252 ダイト株式会社 富山県富山市八日町326番地
(22) 出願日	平成8年(1996)5月28日	(72) 発明者	中嶋 義徳 富山県富山市八日町326番地 ダイト株式 会社研究所内

(72) 発明者 篠原 達雄
富山県富山市八日町326番地 ダイト株式
会社研究所内

(74) 代理人 弁理士 草間 攻

(54) 【発明の名称】 テルフェナジン含有錠剤製剤

(57) 【要約】

【課題】 製剤化が容易であり、経口投与された場合に胃内部において速やかに崩壊し、有効成分の消化管から

の吸収が速やかに行えるテルフェナジン含有の錠剤製剤を提供する。

【解決手段】 下記処方:

(a) テルフェナジン	1 重量部
(b) 乳糖及び／またはトウモロコシ澱粉	2. 30～2. 40 重量部
(c) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	0. 45～0. 55 重量部
(d) 沈降炭酸カルシウム	0. 95～1. 05 重量部
(e) ヒドロキシプロピルセルロース	0. 10～0. 15 重量部
(f) ステアリン酸マグネシウム	0. 04～0. 06 重量部

からなるテルフェナジン含有錠剤製剤である。

【特許請求の範囲】

(a) テルフェナジン	1重量部
(b) 乳糖及び/またはトウモロコシ澱粉	2.30~2.40重量部
(c) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	0.45~0.55重量部
(d) 沈降炭酸カルシウム	0.95~1.05重量部
(e) ヒドロキシプロピルセルロース	0.10~0.15重量部
(f) ステアリン酸マグネシウム	0.04~0.06重量部

からなるテルフェナジン含有錠剤製剤。

(a) テルフェナジン	1重量部
(b) 乳糖	1.30~1.40重量部
トウモロコシ澱粉	0.95~1.05重量部
(c) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	0.45~0.55重量部
(d) 沈降炭酸カルシウム	0.95~1.05重量部
(e) ヒドロキシプロピルセルロース	0.10~0.15重量部
(f) ステアリン酸マグネシウム	0.04~0.06重量部

からなるテルフェナジン含有錠剤製剤。

(a) テルフェナジン	60mg
(b) 乳糖	80mg
トウモロコシ澱粉	59mg
(c) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
(d) 沈降炭酸カルシウム	60mg
(e) ヒドロキシプロピルセルロース	8mg
(f) ステアリン酸マグネシウム	3mg

からなるテルフェナジン含有300mg錠剤製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、テルフェナジン含有製剤に係り、詳細には有効成分であるテルフェナジンの生物学的利用能（バイオアベイラビリティー）の優れた錠剤製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】化学名：(±)- α -(p-tert-ブチルフェニル)-4-(ヒドロキシフェニルメチル)-1-ビペリジンブタノールであるテルフェナジン(Terfenadine: INN)は、ビペリジノアルカノール誘導体系の抗アレルギー剤である。このテルフェナジンは、ケミカルメディエーターの遊離抑制作用ならびに特異的なH₁-受容体拮抗作用を有する抗アレルギー剤であり、臨床的には気管支喘息、アレルギー性鼻炎、じんましん、皮膚疾患に伴うそう痒（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）等のアレルギー性疾患の治療に使用されている薬物である。このテルフェナジン自体は、結晶または結晶性の粉末であって、水に対して僅かな溶解性しか示さないため、経口投与後におけるテルフェナジンの効率的かつ即座の吸収および生物学的利用能を高めるために、製剤处方が種々検討されている。例えば、特開公報-128924号公報にはテルフェナジンを製剤化するに当たって、一緒に配合する治療上不活性の添加

(a) テルフェナジン	1重量部
(b) 乳糖及び/またはトウモロコシ澱粉	2.30~2.40重量部

【請求項1】 下記处方：

(a) テルフェナジン	1重量部
(b) 乳糖	2.30~2.40重量部
トウモロコシ澱粉	0.45~0.55重量部
(c) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	0.95~1.05重量部
(d) 沈降炭酸カルシウム	0.10~0.15重量部
(e) ヒドロキシプロピルセルロース	0.04~0.06重量部

【請求項2】 下記处方：

(a) テルフェナジン	1重量部
(b) 乳糖	1.30~1.40重量部
トウモロコシ澱粉	0.95~1.05重量部
(c) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	0.45~0.55重量部
(d) 沈降炭酸カルシウム	0.95~1.05重量部
(e) ヒドロキシプロピルセルロース	0.10~0.15重量部
(f) ステアリン酸マグネシウム	0.04~0.06重量部

【請求項3】 下記处方：

(a) テルフェナジン	60mg
(b) 乳糖	80mg
トウモロコシ澱粉	59mg
(c) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
(d) 沈降炭酸カルシウム	60mg
(e) ヒドロキシプロピルセルロース	8mg
(f) ステアリン酸マグネシウム	3mg

物について検討を行っており、ある特定量のノニオン性あるいは陽イオン性の界面活性剤と、炭酸カルシウムを特定量配合したものが、溶解試験の結果、製剤からのテルフェナジンの放出性に優れたものであるとの提案がなされている。したがって、臨床現実に使用されているテルフェナジンの製剤は、当該特許公開公報にいうノニオン性界面活性剤である、ポリエチレングリコール400（マクロゴール400）を含有してなるものである。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、テルフェナジン含有の錠剤製剤を調製するにあたってより製剤化が容易であり、かつ得られた錠剤が経口投与された場合に、胃内部において速やかに崩壊し、有効成分であるテルフェナジンの錠剤からの放出が可能となり、したがって消化管からの吸収が速やかに行える製剤处方を検討した。その結果、従来からの製剤化において慣用的に配合される各種成分の中でも、ある特定の成分を特定の配合比率でテルフェナジンと配合し、錠剤化すると、製剤化が容易に行えると共に、錠剤の崩壊性も良く、そのなかに含有されるテルフェナジンの放出が良好なものであることを新規に見いだした。

【0004】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、下記处方：

(c) 低置換度ヒドロキシプロビルセルロース	0.45~0.55重量部
(d) 沈降炭酸カルシウム	0.95~1.05重量部
(e) ヒドロキシプロビルセルロース	0.10~0.15重量部
(f) ステアリン酸マグネシウム	0.04~0.06重量部

からなるテルフェナジン含有錠剤製剤を提供する。

【0005】

【発明の実施の形態】本発明は、上記した如く特に製剤技術上任意添加物として慣用されている充填剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤のなかでも、ある特定の成分を特定の配合比率で処方したことを特徴とする。すなわち、従来からの充填剤としては、微結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム及びそれらの誘導体などのセルロース類；乳糖、トウモロコシ澱粉、ヒドロキシプロビル澱粉、カルボキシメチル澱粉、架橋澱粉、アミロース等の多糖類などがあり、また、結合剤としては、予備ゼラチン化澱粉、ポビドン(povidone)、メチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース等があり、崩壊剤としては、澱粉、ゼラチン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等があり、滑沢剤としては、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸等がある。しかしながら、本発明者らの検討の結果、テルフェナジンを錠剤とした配合処方する場合にあっては、有効成分であるテルフェナジンの粉末としての特性を考慮して、充填剤として乳糖並びにトウモロコシ澱粉の両者をある特定の比率、すなわち乳糖を4部に対してトウモロコシ澱粉を3部配合したものを特定重量部用い、崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロビルセルロース並びに沈降炭酸カルシウムを特定重量部用い、更に結合剤としてヒドロキシプロビルセルロース、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムのそれぞれを特定重量部配合処方したものが良好な結果を与えることが判明した。

【0006】したがって、より好ましい本発明のテルフェナジン含有錠剤製剤処方としては、下記処方：

	1重量部
(a) テルフェナジン	1.30~1.40重量部
(b) 乳糖	0.95~1.05重量部
トウモロコシ澱粉	0.45~0.55重量部
(c) 低置換度ヒドロキシプロビルセルロース	0.95~1.05重量部
(d) 沈降炭酸カルシウム	0.10~0.15重量部
(e) ヒドロキシプロビルセルロース	0.04~0.06重量部
(f) ステアリン酸マグネシウム	

からなるテルフェナジン含有錠剤製剤である。

【0007】更に、最も好ましい具体的処方としては、テルフェナジンが気管支喘息、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒等のアレルギー性疾患の治療

(a) テルフェナジン	60mg
(b) 乳糖	80mg
トウモロコシ澱粉	59mg
(c) 低置換度ヒドロキシプロビルセルロース	30mg
(d) 沈降炭酸カルシウム	60mg
(e) ヒドロキシプロビルセルロース	8mg
(f) ステアリン酸マグネシウム	3mg

からなるテルフェナジン含有300mg錠剤製剤である。

【0008】本発明のテルフェナジン含有錠剤処方にあっては、上記した如く特定の配合成分を特定の比率で用いることに特徴があり、従来のテルフェナジン含有製剤として提案されている特開平1-128924号公報において開示されているノニオン性界面活性剤をなんら配合する必要がないことが判明した。すなわち、本発明の特に好ましい具体的配合処方に基づくテルフェナジン60mgを含有する1錠300mgの錠剤は、複数の崩壊剤を適宜組み合わせるが、中でも、低置換度ヒドロキシ

に用いられている臨床上の使用量を考慮し、1錠中に、テルフェナジン60mgを含有する300mg錠剤とした場合に、下記処方：

(a) テルフェナジン	60mg
(b) 乳糖	80mg
トウモロコシ澱粉	59mg
(c) 低置換度ヒドロキシプロビルセルロース	30mg
(d) 沈降炭酸カルシウム	60mg
(e) ヒドロキシプロビルセルロース	8mg
(f) ステアリン酸マグネシウム	3mg

プロビルセルロース並びに沈降炭酸カルシウムを組み合わせ、それを特定重量部用いたものには、後記する錠剤製剤の崩壊試験(溶出試験)、ヒトにおけるテルフェナジンの吸収試験からみて、先行技術における処方製剤とはほぼ同等の結果を示していることが判明した。

【0009】本発明の特定錠剤処方に基づき、実際の医療上において適用される錠剤は、例えば以下のようにして製造される。すなわち、いわゆる乾式混合、湿式混合等の公知のいずれの製剤化手段が使用されるが、より具体的には、テルフェナジン、乳糖、トウモロコシ澱粉、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース、沈降炭酸カル

シウム、ヒドロキシプロピルセルロースを混合後、水を加えて練合し、造粒を行なった。この造粒物を45℃にして16時間乾燥し、整粒後、ステアリン酸マグネシウムと混合し、打錠することにより製造される。

製剤の製法：下記処方：

テルフェナジン	420g
乳糖	560g
トウモロコシ澱粉	420g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	210g
沈降炭酸カルシウム	420g
ヒドロキシプロピルセルロース	56g
ステアリン酸マグネシウム	21g
合計	2100g

にしたがって、テルフェナジン、乳糖、トウモロコシ澱粉、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、沈降炭酸カルシウム、ヒドロキシプロピルセルロースをハイスピードミキサーで混合した後、これに適量の精製水を加えて練合した。この練合物をパワーミルにて造粒し、乾燥（通気乾燥機にて45℃、16時間）した後、乾燥物を篩過（30メッシュ）し整粒した。次いで60メッシュで篩過したステアリン酸マグネシウムを加えてV型ミキサーにて5分間混合した。かくして得られた混合物を、直徑9.0mmの杵を用いて打錠し、1錠300mgの錠剤（テルフェナジンとして60mg含有）を得た。

【0011】試験例：溶出試験：上記により製されたテルフェナジン含有錠剤を6個用い、日本薬局方に規定される溶出試験に準じ、日局第1液を用いて37℃にて溶出試験を行なった。なお対照処方として、テルフェナジン60mgを含有する錠剤として実際の市場に出ているトリルダン（登録商標）錠（マリオン・メレル・ダウ株式会社）も同様の条件下で溶出試験を行なった。その結果、本発明処方に基づく錠剤および対照処方としてのトリルダン錠の両者間で、テルフェナジンの溶出の程度に有意

【0010】

【実施例】以下に、本発明のテルフェナジン含有処方に基づく錠剤の溶出試験並びに当該錠剤のヒトにおける吸収試験の結果を記載する。

な差異は認められなかった。したがって、ヒトへ経口投与した場合に本発明の錠剤は胃の中で速やかに崩壊し、テルフェナジンを溶出し、効率よく吸収されるものである。

【0012】

【発明の効果】以上のように本発明のテルフェナジン含有錠剤は、テルフェナジンの粉末特性を考慮し、充填剤、崩壊剤、滑沢剤のなかでもある特定の成分を特定の配合比率で処方したことを特徴とする。特に、テルフェナジンを錠剤とした配合処方を行なうにあたっては、充填剤として乳糖並びにトウモロコシ澱粉の両者をある特定の比率配合したものを特定重量部用い、崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロース並びに沈降炭酸カルシウムを特定重量部用い、更に滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを特定重量部配合処方したものが、錠剤の崩壊性が良く、したがって、投与後におたつて生体内での吸収性が良好なものである利点を有するものであるといえる。これらの利点は本発明による特定配合成分を、特定比率で処方した結果得られるものであり、特に有用性が顕著なものであるといえる。